

На правах рукописи

Рассказова Юлия Ибрагимовна

**СОРБЦИОННО-ФОТОМЕТРИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ
АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СОРБЕНТА СВ-1-М**

Специальность 02.00.02 – аналитическая химия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Казань – 2007

Работа выполнена на кафедре аналитической и физической химии химического факультета государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Астраханский государственный университет»

Научный руководитель: кандидат химических наук, доцент
Алыкова Тамара Владимировна

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Дедков Юрий Маркович,

доктор химических наук, профессор
Медянцева Эльвина Павловна

Ведущая организация: Астраханская государственная
медицинская академия

Защита состоится «17» мая 2007 г. на заседании диссертационного совета К 212.081.04 по химическим наукам Казанского государственного университета им. В.И. Ульянова-Ленина по адресу: г. Казань, ул. Кремлевская, 18, Химический институт им. А.М. Бутлерова. КГУ. Бутлеровская аудитория.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке им. Н.И. Лобачевского Казанского государственного университета.

Отзывы на автореферат, заверенные печатью, просим направлять по адресу: 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, 18, КГУ, научная часть.

Автореферат разослан « » апреля 2007 г.

Ученый секретарь Совета,
кандидат химических наук доцент



Шайдарова Л.Г.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Антигистаминные препараты (АГП) прочно вошли в арсенал медицинских средств. Несмотря на то, что АГП используются уже продолжительное время, их определение базируется в основном на титриметрических методах. По оттитрованной кислоте, которая обычно входит в их состав, судят о количестве АГП в фармацевтических образцах.

При хроматографическом определении АГП в биологических объектах требуется их отделение от матрицы и проведение каких либо реакций конъюгирования или иммобилизации, что позволяет получать различное время удерживания конъюгатов или производных АГП.

Спектрофотометрию удастся использовать только в одном случае: получают ионные ассоциаты с красителями, их экстрагируют хлороформом, а экстракты фотометрируют. Из-за низких коэффициентов распределения ионных ассоциатов между водой и хлороформом, в хлороформ переходит только часть ионных ассоциатов, при этом чувствительность определения оказывается незначительной и, кроме того, велика относительная ошибка определения.

На современном этапе развития аналитической химии сорбционное концентрирование является наиболее перспективным способом получения результатов не только в аналитической химии АГП, но вообще в аналитической химии физиологически активных веществ. Для сорбционного концентрирования используются сорбенты различных классов и групп. Природные сорбенты для аналитической химии имеют свои преимущества, среди которых – возможность их модификации, экономическая и экологическая целесообразность их использования.

Цель работы.

Разработать сорбционно-фотометрический способ идентификации и количественного определения метоклопрамида, миансерина, доксиламина, нифедипина, налтрексона в различных лекарственных формах и биологических материалах.

Для достижения поставленной цели работы необходимо было решить следующие задачи:

- разработать способ получения сорбента из опок Астраханской области (СВ-1-М), исследовать его основные физико-химические свойства и охарактеризовать адсорбционно-структурные характеристики;
- оценить равновесные и термодинамические характеристики статической сорбции на сорбенте СВ-1-М антигистаминных препаратов – метоклопрамида, миансерина, доксиламина, нифедипина, налтрексона, выпускаемых в фармакологической промышленности;
- оценить кинетику адсорбции антигистаминных препаратов на сорбенте СВ-1-М и рассчитать основные характеристики образующихся активированных адсорбционных комплексов;

- разработать способы идентификации и количественного определения метоклопрамида, миансерина, доксиламина, нифедипина, налтрексона в различных лекарственных формах и биологических материалах.

Научная новизна. Был создан сорбент СВ-1-М, который обладает сорбционными и технологическими характеристиками. Показана принципиальная возможность использования нового сорбента СВ-1-М для извлечения антигистаминных препаратов из сложных органических матриц. Доказан факт формирования прочных адсорбционных комплексов сорбента СВ-1-М с антигистаминными препаратами в водных растворах. Выявлено, что их образование основано на координации положительно заряженного атома азота аминогруппы в структуре молекулы антигистаминных препаратов особо сформированными кластерами сорбента.

Практическая значимость работы заключается в следующем:

- для определения антигистаминных препаратов использован сорбент СВ-1-М, полученный из опок Астраханской области, обладающий высокой сорбционной емкостью;
- предложен сорбционно-фотометрический способ идентификации и количественного определения в готовых лекарственных формах и биологических материалах метоклопрамида, миансерина, доксиламина, нифедипина, налтрексона, отличающийся простотой в выполнении, обладающий высокой чувствительностью, воспроизводимостью, хорошими метрологическими характеристиками;
- показана возможность использования разработанных методик для определения новых ранее не применявшихся антигистаминных препаратов..

Положения, выносимые на защиту:

- способ получения сорбента СВ-1-М из опок Астраханской области;
- результаты изучения сорбционного концентрирования антигистаминных препаратов на сорбенте СВ-1-М;
- основные параметры термодинамики и кинетики сорбции, подтверждающие возможность образования сорбентом СВ-1-М прочных адсорбционных комплексов с антигистаминными препаратами;
- разработанные методики определения содержания антигистаминных препаратов в готовых лекарственных формах и биологических материалах, изучение их аналитических характеристик с помощью сорбционно-фотометрических способов определения.

Апробация работы. Результаты работы представлены и доложены на VII и IX международных конференциях «Эколого-биологические проблемы бассейна Каспийского моря» (Астрахань, 2004, 2006), на международной научной конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы современной химии в исследованиях молодых ученых» (Астрахань, 2006).

Работа доложена на научном семинаре кафедры аналитической и физической химии Астраханского государственного университета (Астрахань, 2006).

Обоснованность научных положений, выводов и рекомендаций.

Научные положения, выводы и рекомендации основаны на теоретических и экспериментальных данных, полученных с применением различного современного оборудования. Обработка результатов проведена с использованием статистических методов, что делает положения диссертации достоверными.

Личный вклад автора. Все теоретические расчеты и экспериментальные работы, систематизация, анализ полученных результатов и теоретическая интерпретация, формулирование выводов, написание статей осуществлялись лично автором. Соавторами работы являются научный руководитель и сотрудники АГУ (Т.В. Алыкова, Н.М. Алыков) принявшие участие в обсуждении результатов.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 7 статей в журналах и материалах международных конференций, в том числе 2 статьи в журнале, рекомендованном ВАК.

Структура и объем диссертации: работа изложена на 129 страницах текста, содержит 48 рисунков и 14 таблиц. Диссертация состоит из введения, 4 глав, выводов и списка цитируемой литературы, включающего 137 наименований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Первая глава посвящена обзору методов определения антигистаминных препаратов в биологических объектах. Анализ литературных источников свидетельствует о том, что использование сорбционного концентрирования имеет большие потенциальные возможности для разработки высокочувствительных и селективных методов определения антигистаминных препаратов в различных объектах. Уделено внимание теоретическим основам сорбции, как метода концентрирования в аналитической химии и химической технологии. Рассмотрены энергии адсорбционных сил и электростатические силы при адсорбции и молекулярно-статический расчет адсорбционных равновесий.

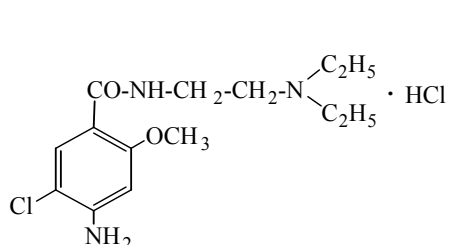
Глава 2 содержит описание условий получения экспериментальных данных, перечень реагентов, аппаратуру, а также методику изучения сорбции, и построения изотерм сорбции, построение кривых насыщения и т.д.

Главы 3 и 4 посвящены обсуждению полученных результатов. В главе 3 представлены способ получения сорбента СВ-1-М и его основные физико-химические свойства. Приведены результаты равновесной и термодинамической статической сорбции на сорбенте СВ-1-М антигистаминных препаратов – метоклопрамида, миансерина, доксиламина, нифедипина, налтрексона. Изучена кинетика адсорбции антигистаминных препаратов на сорбенте СВ-1-М и рассчитаны логарифмы предэкспотенциального фактора, энергия и энтропия активации формирования активированных адсорбционных комплексов. Глава 4 посвящена разработке и изучению аналитических характеристик новых сорбци-

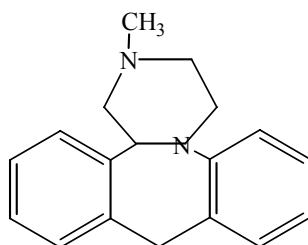
онно-фотометрических методик определения антигистаминных препаратов в лекарственных формах и биологических материалах.

ЗАКОНОМЕРНОСТИ СОРБЦИИ АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ НА СОРБЕНТЕ СВ-1-М

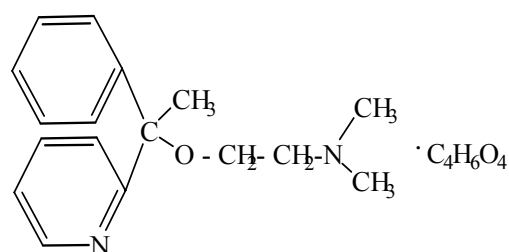
В работе были использованы антигистаминные лекарственные препараты: метоклопрамид – (4-амино-5-хлор-N-[2-(диэтиламино)-этил]-2-метоксибензамида гидрохлорид; миансерин–1,2,3,4,10,14b-гексагидро-2-метилдibenzo-[c,f]-пиразино-[1,2-a] азепин; доксиламин – 2-[α[2-(диметил-амино)этокси]-α-метилбензил]-пиридин; налтрексон – N-циклопропилметил-14оксинордигидроморфина гидрохлорид; нифедипин – диметиловый эфир 2,6-диметил-4(2'-нитрофенил)-1,4-дигидропиридин-3,5-дикарбоновой кислоты.



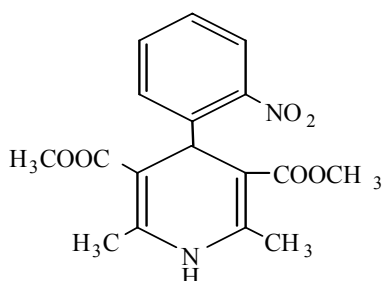
Метоклопрамид



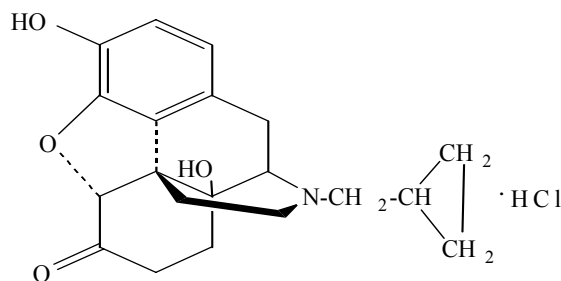
Миансерин



Доксиламин



Нифедипин

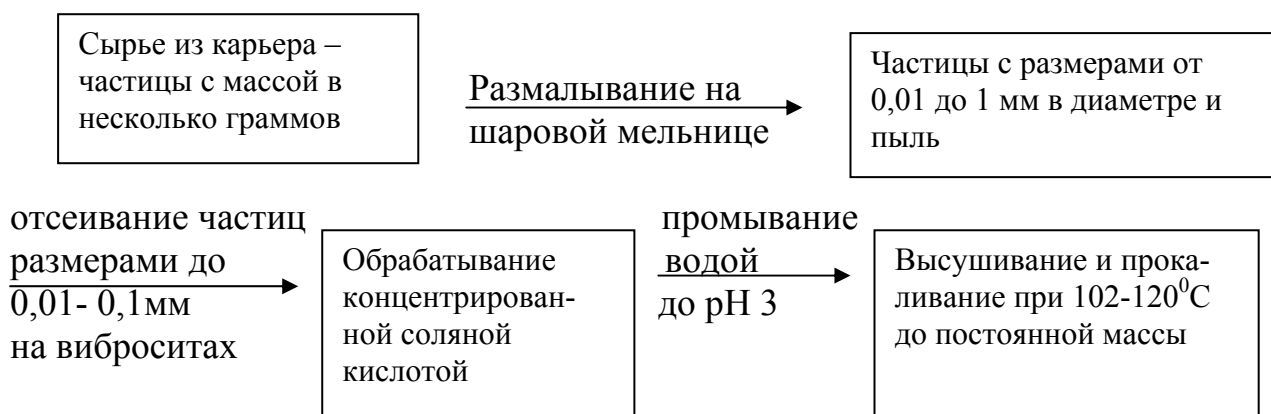


Налтрексон

Все вышеперечисленные органические соединения относятся к группе антигистаминных лекарственных препаратов, являющихся специфическими блокаторами дофаминовых (D_2), а также серотониновых ($5-HT_3$) рецепторов..

У приведенных выше антигистаминных препаратов имеются функциональные группы, которые с сорбентами различных классов и групп могут образовывать адсорбционные комплексы. Среди таких сорбентов в последние годы нашли широкое применение сорбенты, получаемые из опок Астраханской области. Эти сорбенты поглощают тяжелые токсичные ионы металлов, калий, рубидий, цезий, стронций, фенолы, ароматические углеводороды и многие другие, неорганические и органические соединения.

В работе впервые использовали сорбент СВ-1-М, который получали по общей схеме:



Была поставлена задача по улучшению аналитических характеристик сорбента СВ-1-М, по сравнению с другими фракциями опок, например СВ-4, СВ-10, которые только промывают водой для удаления суспензии. Для этого сорбент СВ-1-М обрабатывали концентрированной соляной кислотой, в результате чего происходит растворение входящих в структуру опок оксидов металлов и карбонатов, при этом сохраняется каркас диоксида кремния и формируется сильно развитая пористая структура, что позволяет использовать выщелоченные опоки в качестве улучшенных адсорбентов.

Основные физико-химические параметры различных фракций опок Астраханской области и сорбента СВ-1-М представлены в табл. 1.

Таблица 1

Основные физико-химические параметры различных фракций опок Астраханской области и сорбента СВ-1-М

Физико-химические показатели	Исследуемые адсорбенты		
	Опока исх. I	Опока исх. II	Сорбент СВ-1-М
Фракция 10^3 , мм	0,01 – 0,1	4,0 – 6,0	0,01 – 0,1
Содержание влаги, %	2,0	2,0	2,0
Плотность, кг/дм ³	2,17	2,35	2,31
Насыпная плотность, кажущая, кг/дм ³	0,99	0,95	0,92
Суммарный объем пор по воде, см ³ /г	16,82	19,24	19,20
Пористость по ацетону, %	54,39	58,07	65,50

Данные показатели взаимосвязаны и позволяют прогнозировать изменение прочностных характеристик адсорбентов в процессах их долговременной эксплуатации. Пористость сорбентов складывается из объема микро- и макропор, выполняющих при адсорбции разные роли. Соотношение микро- и макропор будет влиять на общую пористость и адсорбционные свойства адсорбентов. При наличии развитой микропористой структуры, как у сорбента СВ-1-М, следует ожидать меньших значений суммарного объема пор.

Сорбент СВ-1-М имеет большую удельную поверхность, что придает ему высокую поглотительную способность по отношению к большой группе неорганических и органических соединений, в том числе и антигистаминных препаратов.

Астраханские опоки представляют собой природные алюмосиликаты, имеющие следующий основной состав: SiO_2 – 75-80%; Al_2O_3 – 22-18%; Fe_2O_3 – 0,5-1%; H_2O – 0,2-0,5%; CaSO_4 – 0,3-0,5%; CaCO_3 – 0,12-0,8%.

Из работ Алыкова Н.М. и Алыковой Т.В. с соавтор. известно, что для опок характерно наличие различных кластеров.

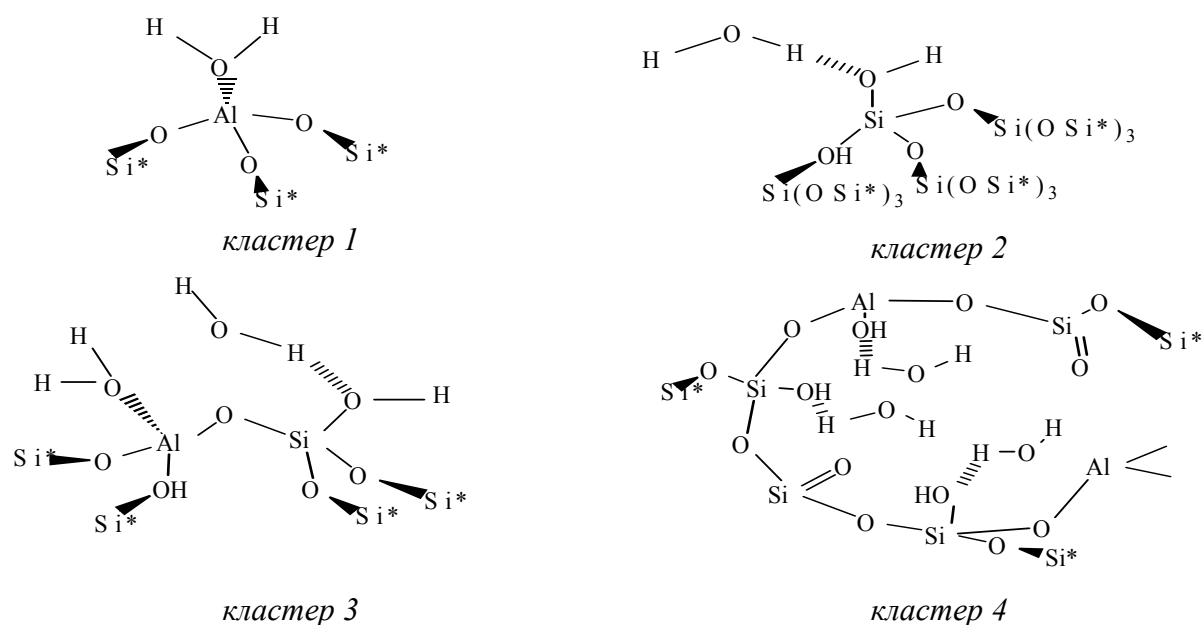
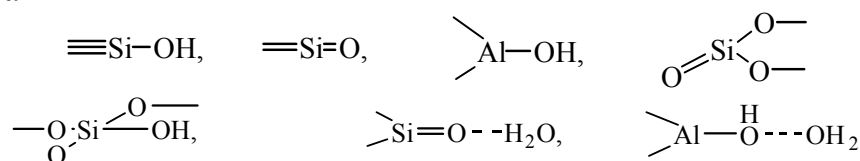


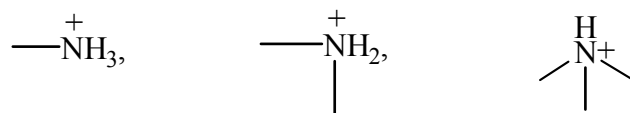
Рис. 1. Структуры кластеров сорбентов

Кластер 4 представляет собой природный неорганический ионофор, который входит в состав микропор опок.

Кластеры 1 – 4 построены идентично, все они содержат активные центры, такие группы как



У ряда органических соединений, содержащих разнообразные функциональные группы, имеется возможность к адсорбции по различным механизмам. Вместе с тем, на себя обращает внимание тот факт, что сорбенты, получаемые из опок Астраханской области, обладают способностью необратимо поглощать соединения, содержащие группы



Такие группы атомов характерны для аминогликозидных антибиотиков, тетрациклинов, макролидов, катионных поверхностно-активных веществ и антигистаминных препаратов. Установлено, что красители, содержащие в своей структуре азот, адсорбируются на сорбентах СВ-1-М, СВ-1, СВ-2 и других, не вымываясь с него широко используемыми органическими растворителями, а так же водными растворами кислот и щелочей.

Эти результаты являются подтверждением того, что сорбция азотсодержащих сорбатов протекает по обычной схеме образования водородных связей, π -комплексов и при участии Ван-дер-Ваальсовых сил, а положительно заряженный азот захватывается окружением групп —O— и $>\text{Si=O}$.

Таким образом, адсорбция азотсодержащих органических соединений связана с участием в сорбционном процессе акцептора электронных пар – положительно заряженного азота, и доноров электронных пар – кислорода силанольных, силоксановых и мостиковых групп кластеров сорбентов СВ.

Изучение статической сорбции исследуемых антигистаминных препаратов на сорбенте СВ-1-М

Экспериментально изучали статическую сорбцию антигистаминных препаратов на сорбенте СВ-1-М и силикагеле КСМГ. Силикагель КСМГ, промышленный образец, имеет гранулы диаметром около 3 мм, он обладает высокой поглотительной способностью по отношению к воде, аминам, фенолам и другим веществам. Экспериментально доказано, что по отношению к антигистаминным препаратам сорбент СВ-1-М обладает лучшими сорбционными характеристиками, чем силикагель КСМГ, поэтому все исследования, в том числе и аналитические, были проведены с сорбентом СВ-1-М.

Изучение сорбции антигистаминных препаратов на сорбенте СВ-1-М в зависимости от pH показало, что сорбция в наилучшей степени протекает при pH 3. Общая характеристика сорбционных процессов оценена на основании изучения изотерм сорбции. Изотермы сорбции изучали фотометрическим методом, в качестве индикатора использовали краситель – крезоловый красный.

На рис. 2 – 3 приведены изотермы сорбции некоторых из исследуемых антигистаминных препаратов на сорбенте СВ-1-М.

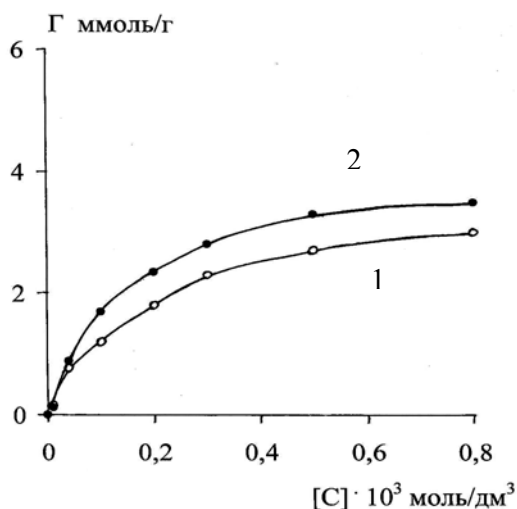


Рис. 2. Изотермы сорбции метоклопрамида на сорбенте СВ-1-М, 1 – 298 К, 2 – 313 К

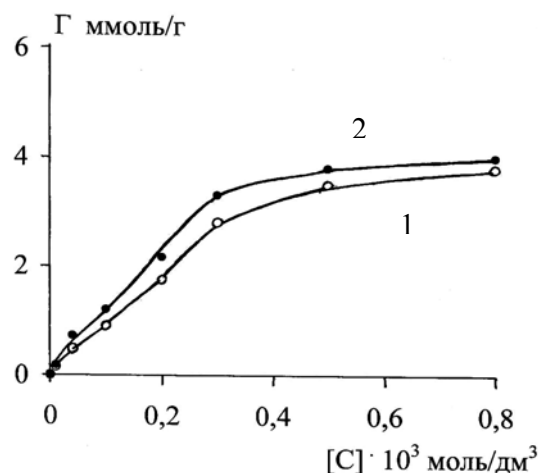


Рис. 3. Изотермы сорбции миансерина на сорбенте СВ-1-М, 1 – 298 К, 2 – 313 К

На основании изотерм сорбции, путем графического решения уравнения Ленгмюра, определяли предельную сорбцию Γ_{∞} (емкость сорбента) и константы сорбции. С использованием констант сорбции были рассчитаны термодинамические характеристики сорбции, изменение энтальпии (ΔH), изобарно-изотермического потенциала (ΔG) и энтропии (ΔS), необходимые для трактовки механизма сорбции.

Основные характеристики сорбции антигистаминных препаратов сорбентом СВ-1-М приведены в табл. 2.

Таблица 2

Основные характеристики статической сорбции антигистаминных препаратов сорбентом СВ-1-М

Исследуемые препараты	Константы сорбции при различных температурах		- ΔH , кДж/ моль	ΔS , Дж/ мо- ль · К	- ΔG , кДж/ моль	Γ_{∞} , мг/г
	$K_{298} \cdot 10^{-2}$, с ⁻¹	$K_{313} \cdot 10^{-2}$, с ⁻¹				
Метоклопрамид	7,0	6,0	8,0	27,8	16,3	122
Миансерин	6,0	5,0	9,4	22,0	16,0	150
Налтрексон	8,0	6,0	14,3	9,50	17,2	144
Нифедипин	4,0	3,0	14,3	18,8	14,9	204
Доксиламин	7,0	6,0	8,0	27,8	16,3	198

Результаты, приведенные в табл. 2, свидетельствуют о высокой сорбционной емкости сорбента по отношению к исследуемым антигистаминным препаратам. Отрицательные значения энтальпии и изобарно-изотермического потенциала, свидетельствует о самопроизвольном и экзотермическом характере процесса. Таким образом, сорбент СВ-1-М обладает достаточно хорошими сорбционными характеристиками и может быть использован в аналитической химии антигистаминных препаратов.

Кинетика сорбции антигистаминных препаратов на сорбенте СВ-1-М

Изучение кинетики сорбции антигистаминных препаратов позволяет во-первых, получить термодинамические характеристики процесса формирования активированного адсорбционного комплекса, что позволяет судить о внутренних механизмах сорбции, во-вторых – решить некоторые прикладные задачи. Во втором случае можно установить время поглощения сорбентом антигистаминных препаратов, что необходимо при определении антигистаминных препаратов в различных объектах.

Кинетика сорбции антигистаминных препаратов на сорбенте СВ-1-М исследована методом динамических выходных кривых, которые приведены на рис. 4 – 5.

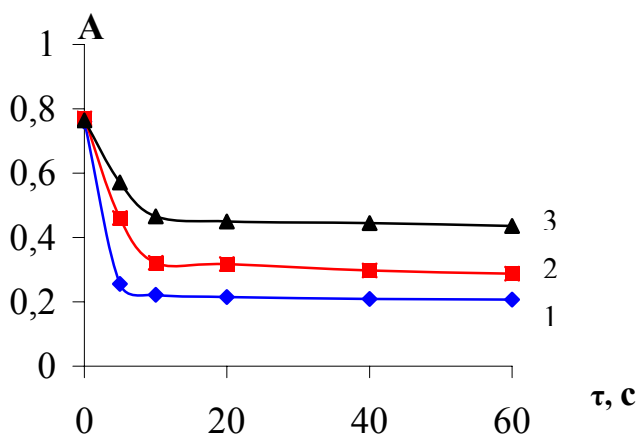


Рис. 4. Изотермы метоклопрамида на сорбенте СВ-1-М. 1 – 278 К; 2 – 298 К; 3 – 313 К

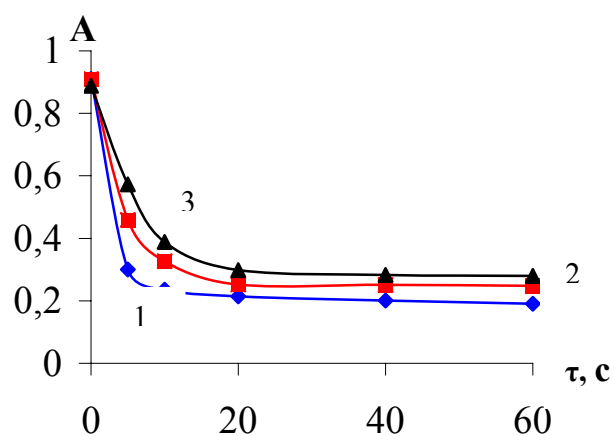


Рис. 5. Изотермы миансерина на сорбенте СВ-1-М. 1 – 278 К; 2 – 298 К; 3 – 313 К

Для изучаемых сорбционных процессов характерен достаточно крутой начальный участок изотерм кинетики сорбции. Сорбция протекает быстро и практически заканчивается через 10–20 с. Рассчитанные по экспериментальным данным с использованием кинетического уравнения первого порядка значения констант скоростей использованы для графического решения уравнения Аррениуса. Были рассчитаны величины энергий активации процесса образования активированного комплекса на сорбенте ($E_{\text{акт}}$) и величины логарифмов предэкспоненциального фактора ($\ln pZ_0$). С использованием уравнения Эйринга

были рассчитаны изменение энтропии активации ($\Delta S^\#$) образования активированных адсорбционных комплексов.

Результаты расчетов основных характеристик кинетики сорбции антигистаминных препаратов на сорбенте СВ-1-М приведены в табл. 3.

Таблица 3

Кинетика сорбции антигистаминных препаратов на СВ-1-М

Сорбаты	Константы скоростей			$E_{\text{акт}},$ кДж/ моль	- $\Delta S^\#$ Дж/моль· К
	$K_{278} \cdot 10^{-2}, \text{с}^{-1}$	$K_{298} \cdot 10^{-2}, \text{с}^{-1}$	$K_{313} \cdot 10^{-2}, \text{с}^{-1}$		
Миансерин	38,3	68,2	96,1	30,7	102,6
Доксиламин	19,7	60,3	88,1	31,3	102,2
Метоклопрамид	29,4	64,2	78,4	31,6	101,8
Нифедипин	30,7	57,3	72,4	30,4	102,8
Налтрексон	29,5	64,4	78,6	31,4	102,1

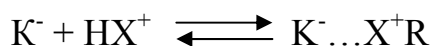
Анализ результатов приведенных в табл. 2 и 3, позволяет считать, что во всех случаях адсорбция проходит в две стадии. Первая стадия формирования адсорбционного комплекса (АК), захват сорбентом сорбата, при этом процесс сопровождается только лишь образованием унитарной неустойчивой частицы (величины $\Delta S^\#$ отрицательны, табл. 3). АК становится более устойчивым, когда происходит перераспределение связей и вытеснение воды из координационной сферы сорбента. Этот процесс характеризуется положительным значением энтропии (табл. 2).

АНАЛИТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ СОРБЦИОННО- ФОТОМЕТРИЧЕСКОГО СПОСОБА ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ

На основании теоретических и экспериментальных исследований разработан способ сорбционно-фотометрического количественного определения миансерина, доксиламина, метоклопрамида, нифедипина, налтрексона в лекарственных формах и биологическом материале.

При разработке способа определения рассматриваемых антигистаминных препаратов выбирались такие красители, у которых была бы только одна ки-

слотная группа. Образование ионного ассоциата (ИА) происходит по общей схеме:



Таким образом, чем меньше кислотных групп в структуре красителя, тем проще состав образующегося ИА. Обычно принято считать, что при образовании ИА смещение максимума полосы поглощения красителя не происходит, т.е. краситель не меняет своей окраски при образовании ИА.

Нами изучены спектры поглощения ряда красителей и образованных ими ионных ассоциатов с антигистаминными препаратами (рис. 6).

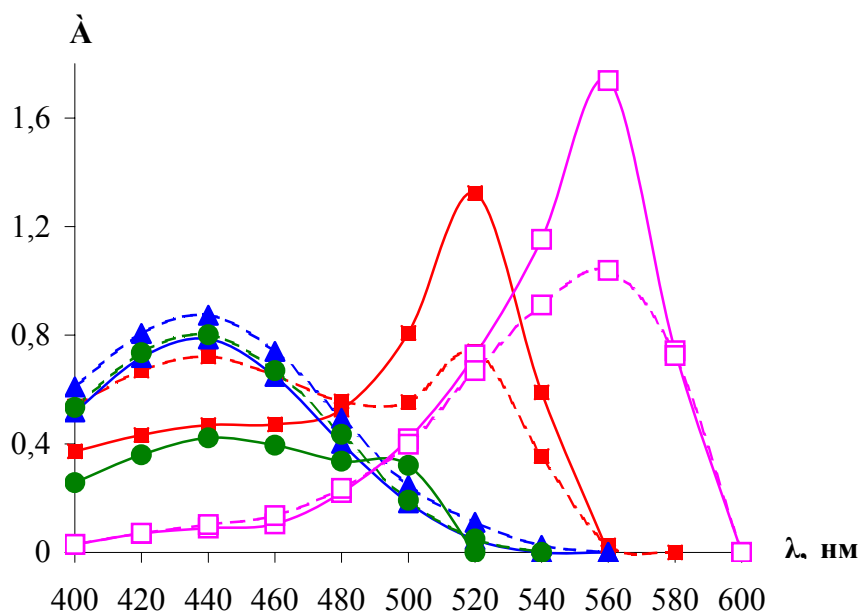


Рис. 6. Спектры поглощения растворов крезолового красного (КК) при pH 1 (■), pH 3 (●), pH 5 (▲), pH 8 (□). Концентрация КК – $5 \cdot 10^{-5}$ моль/дм³; кювета 1 см, измерения проведены относительно воды. Пунктирные линии – спектры поглощения ионных ассоциатов с миансерин. Т = 298 К

Таблица 4
Спектрофотометрические характеристики красителей (индикаторов) и их ионных ассоциатов с антигистаминными препаратами *

№	Индикаторы	Антигистаминные препараты	pH 1		pH 3		pH 5		pH 8	
			λ_{\max}	$\epsilon \cdot 10^{-4}$	λ_{\max}	$\epsilon \cdot 10^{-4}$	λ_{\max}	$\epsilon \cdot 10^{-4}$	λ_{\max}	$\epsilon \cdot 10^{-4}$
1	Феноловый красный	-	500	1,62	440	1,49	520	1,56	540	2,53
		Миансерин	500	1,79	440	1,45	520	0,07	540	2,88
		Доксиламин	500	1,78	440	1,44	520	0,06	540	2,87
		Налтрексон	500	1,77	440	1,43	520	0,05	540	2,86
		Нифедипин	500	1,75	440	1,41	520	0,04	540	2,84
		Метоклопрамид	500	1,79	440	1,45	520	0,07	540	2,88
2	Крезоловый красный	-	520	2,65	440	1,57	440	0,84	560	3,47
		Миансерин	520	1,48	440	1,75	440	1,60	560	3,87
		Доксиламин	520	1,47	440	1,74	440	1,59	560	3,86
		Налтрексон	520	1,46	440	1,73	440	1,58	560	3,85
		Нифедипин	520	1,44	440	1,71	440	1,55	560	3,83
		Метоклопрамид	520	1,48	440	1,74	440	1,60	560	3,87

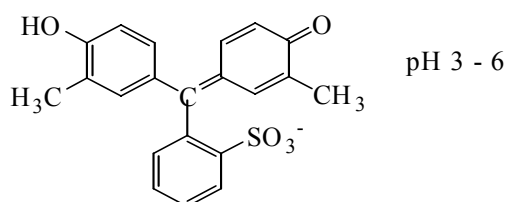
3	Метилоранжевый	-	520	0,51	500	0,35	460	0,28	460	0,17
		Миансерин	520	0,58	500	0,37	460	0,27	460	0,28
		Доксиламин	520	0,57	500	0,36	460	0,26	460	0,27
		Налтрексон	520	0,56	500	0,35	460	0,25	460	0,26
		Нифедипин	520	0,53	500	0,33	460	0,23	460	0,23
		Метоклопрамид	520	0,58	500	0,37	460	0,27	460	0,28
4	Тимоловый синий	-	540	2,12	440	1,33	440	1,31	600	2,42
		Миансерин	540	2,01	440	1,28	440	1,30	600	2,08
		Доксиламин	540	2,00	440	1,27	440	1,29	600	2,06
		Налтрексон	540	1,99	440	1,26	440	1,28	600	2,06
		Нифедипин	540	1,97	440	1,23	440	1,25	600	2,03
		Метоклопрамид	540	2,12	440	1,28	440	1,30	600	2,08

*Результаты получены при температуре 298 К, измерения от 400 до 620 нм в кювете толщиной 1 см (КФК – 3Ц).

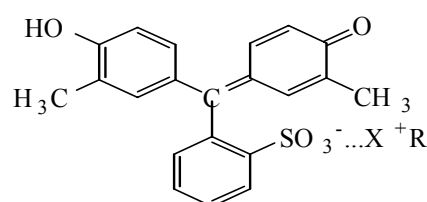
Для наших целей подошли аналитические реагенты, которые чаще всего используются как индикаторы. Самым чувствительным реагентом, из приведенных в табл. 4, оказался крезоловый красный, так как он обладает высоким молярным коэффициентом светопоглощения, а также является одним из самых доступных индикаторов в аналитической химии.

Как видно из полученных результатов в наших случаях смещение полос поглощения красителей при образовании ими ионных ассоциатов в ряде случаев наблюдается достаточно отчетливо.

Образование ИА с красителями происходит по следующей схеме:



Крезоловый красный



Ионный ассоциат (ИА) –
Крезоловый красный + АГП

где X^+ – это положительно заряженный атом азота антигистаминного препарата.

Как видно из представленной схемы, формирование ИА происходит за счет присоединения к положительно заряженному атому азота антигистаминного препарата отрицательно заряженной сульфогруппы красителя. Это является основой того, что кислотный краситель образует с антигистаминными препаратами ионные ассоциаты на сорбенте. После того, как будет вымыт с

сорбента избыток красителя, а далее разрушен ионный ассоциат, о количестве антигистаминного препарата можно судить по количеству высвободившегося красителя.

Таким образом, в соответствующих условиях разрушение ионного ассоциата приводит к высвобождению всего связанного красителя, а это означает, что в отличие от экстракции, сорбционная фотометрия дает возможность создавать высокочувствительные методы определения антигистаминных препаратов.

Принцип метода. Определение основано на образовании ионных ассоциатов между исследуемыми антигистаминными препаратами (метоклопрамидом, миансерин, доксиламином, нифедипином, налтрексоном) и кислотным красителем крезоловым красным на сорбенте СВ-1-М. После вымывания с сорбента буферным раствором с pH 3 избытка крезолового красного на сорбенте остается только ионный ассоциат. После его разрушения раствором гидроксида аммония выделяется краситель. Количество выделившегося крезолового красного эквивалентно количеству сорбированных на первой стадии антигистаминных препаратов.

Содержание антигистаминных препаратов в таблетках определяли по градуировочному графику. Для его построения использовали стандартные растворы антигистаминных препаратов с точно известным содержанием основных компонентов. Работа была проведена в лаборатории аттестации лекарственных препаратов г. Астрахани.

Аналитические возможности предлагаемого сорбционно-фотометрического способа определения антигистаминных препаратов представлены в табл. 5.

Таблица 5

Аналитические возможности сорбционно-фотометрического способа определения антигистаминных препаратов

Название антигистаминного препарата	Область определяемых концентраций, мг/дм ³	с _н , мг/дм ³	Уравнение градуировочного графика $A = a + b \cdot c$	
			<i>a</i>	<i>b</i>
Метоклопрамид	0,2 – 4,6	0,02	0,13±0,02	298±12
Миансерин	0,2 – 4,5	0,02	0,18±0,04	234±11
Налтрексон	0,3 – 10	0,03	0,15±0,02	225±10
Доксиламин	0,2 – 5,9	0,02	0,16±0,03	210±9
Нифедипин	0,2 – 3,8	0,02	0,12±0,02	207±8

Определение АГП включала следующие стадии:

Таблетку антигистаминного препарата измельчали, затем растворяли в дистиллированной воде. Из полученного раствора в центрифужную пробирку отбирали аликвоту раствора, туда же вносили сорбент СВ-1-М и буферный раствор с рН 3. Содержимое пробирки перемешивали, центрифугировали. Центрифугат отбрасывали, а к осадку добавляли раствор крезолового красного, буферный раствор, перемешивали и центрифугировали. Отбрасывали центрифугат, к сорбенту приливали раствор гидроксида аммония, перемешивали, центрифугировали и измеряли оптическую плотность центрифугата относительно воды при длине волны 560 нм.

Результаты определения содержания исследуемых антигистаминных препаратов в лекарственных формах приведены в табл. 6.

Таблица 6

Результаты определения антигистаминных препаратов в лекарственных формах (таблетки) сорбционно-фотометрическим способом ($n = 6$, $P = 0,95$)

Название антигистаминного препарата	Содержание антигистаминного препарата в водном растворе, мг/дм ³	Найдено, мг/дм ³	
		Сорбционно-фотометрический способ	Экстракционно-фотометрический способ *
Метоклопрамид	0,05	0,04±0,01	-
	0,10	0,10±0,03	0,05±0,05
	0,50	0,45±0,06	0,35±0,1
	1,00	1,0±0,2	0,8±0,2
	5,00	4,9±0,4	4,8±0,4
	10,0	9,6±0,6	9,1±0,5
Миансерин	0,05	0,04±0,02	-
	0,10	0,08±0,02	0,05±0,01
	0,50	0,40±0,06	0,40±0,15
	1,00	0,90±0,08	0,80±0,04
	5,00	4,8±0,5	4,5±0,3
	10,0	9,5±0,4	9,1±0,4
Налтрексон	0,05	0,05±0,01	-
	0,10	0,10±0,02	0,08±0,05
	0,50	0,50±0,03	0,4±0,1
	1,00	1,0±0,1	0,9±0,1
	5,00	5,0±0,3	4,9±0,5
	10,0	10,0±0,8	9,3±0,5

Доксиламин	0,05	0,05±0,01	-
	0,10	0,10±0,03	0,05±0,04
	0,50	0,50±0,05	0,4±0,2
	1,00	0,90±0,08	0,80±0,05
	5,00	4,9±0,4	4,5±0,2
	10,0	9,9±0,8	9,1±1,5
Нифедипин	0,05	0,03±0,02	-
	0,10	0,10±0,03	0,05±0,04
	0,50	0,50±0,08	0,50±0,02
	1,00	0,90±0,09	0,90±0,02
	5,00	4,9±0,2	4,5±0,6
	10,0	10,0±0,1	9,2±0,6

* Ахмедов С. А. Экстракционное концентрирование и количественное определение антигистаминных препаратов в лекарственных формах / Разделение и концентрирование в аналитической химии: Мат. международного симпозиума. // Краснодар. – 2002, С. 142.

Разработанная методика количественного определения лекарственных антигистаминных препаратов (метоклопрамида, миансерина, доксиламина, нифедипина, налтрексона) в готовых лекарственных формах обладает более высокой чувствительностью, имеет широкий интервал рабочих концентраций по сравнению с экстракционно-фотометрическим способом. Для улучшения экологической обстановки в лаборатории еще и исключается бутанол, как аналитический реагент.

Методика определения антигистаминных препаратов в биологическом материале

Длительность действия антигистаминных препаратов характеризуется скоростью их выведения из организма. Поэтому определение содержания антигистаминных препаратов в моче может быть использовано как тест срока их действия и последствий. Разные соли одних и тех же антигистаминных препаратов, например цитраты, тартраты, хлориды, во-первых, всасываются с различной скоростью, во-вторых, выводятся с мочой с различной скоростью.

При наличии в организме различных изменений, например, формирование опухолей, время выведения антигистаминных препаратов с мочой может быть резко увеличено от 4 – 12 часов до 70 – 80 часов.

В качестве образца использовали мочу собак. Для этого в сухой корм собак вносили один из исследуемых антигистаминных препаратов в виде раствора (смачивали сухой корм). Через 30 мин. животное поили водой. Далее, по технологиям, принятым в биологических исследованиях, отбирали мочу.

Результаты определения содержания исследуемых антигистаминных препаратов в моче приведены в табл. 7.

Таблица 7

Результаты сорбционно-фотометрического определения содержания антигистаминных препаратов в моче (n = 6, P = 0,95)

Материал для анализа	Внесено антигистаминного препарата, мг/дм ³	Найдено, мг/дм ³	
		Сорбционно- фотометрический способ	Экстракционно- фотометрический способ *
Моча	Нифедипин		
	0,00	-	-
	0,01	0,010±0,005	0,010±0,005
	0,05	0,050±0,008	0,05±0,01
	0,10	0,10±0,01	0,12±0,015
	0,20	0,21±0,02	0,22±0,04
	0,50	0,51±0,05	0,54±0,08
	Налтрексон		
	0,00	-	-
	0,01	0,01±0,007	0,01±0,008
	0,05	0,05±0,008	0,05±0,01
	0,10	0,1±0,01	0,11±0,015
	0,20	0,21±0,025	0,22±0,045
	0,50	0,50±0,05	0,53±0,07
	Метоклопрамид		
	0,00	-	-
	0,01	0,01±0,001	0,01±0,004
	0,05	0,05±0,005	0,05±0,01
	0,10	0,10±0,01	0,11±0,02
	0,20	0,20±0,02	0,2±0,04
	0,50	0,50±0,05	0,5±0,06
	Миансерин		
	0,00	-	-
	0,01	0,01±0,005	0,01±0,010
	0,05	0,05±0,020	0,05±0,007
	0,10	0,10±0,030	0,10 ± 0,01
	0,20	0,21±0,004	0,2 ± 0,004
	0,50	0,51 ± 0,05	0,5 ± 0,05
	Доксиламин		

	0,00	-	-
	0,01	0,01±0,003	0,01±0,005
	0,05	0,05±0,005	0,05±0,070
	0,10	0,11±0,010	0,10±0,015
	0,20	0,21±0,015	0,21±0,035
	0,50	0,50±0,05	0,51±0,075

* См. сноску к табл.6

Как видно из полученных результатов, разработанные методики обладают удовлетворительными метрологическими характеристиками, просты в исполнении и обладают хорошей чувствительностью.

Предлагаемые сорбционно-фотометрические методики определения антигистаминных препаратов в лекарственных формах и моче могут быть применены в эколого-биологическом и клиническом анализе.

Выводы

1. Предложен метод сорбционно-фотометрического определения антигистаминных препаратов метоклопрамида, миансерина, доксиламина, налтрексона, нифедипина в различных образцах с использованием нового модифицированного сорбента СВ-1-М, полученного путем несложной обработки опок Астраханской области.
2. Оценена статическая сорбция метоклопрамида, миансерина, доксиламина, налтрексона, нифедипина из водных растворов при pH 3 на сорбенте СВ-1-М. Установлено, что антигистаминные препараты образуют прочные адсорбционные комплексы с СВ-1-М, которые не вымываются водой и растворами кислот (область pH 1 – 4). По данным статической сорбции рассчитаны константы сорбции K_{298} и K_{313} и термодинамические характеристики сорбции ΔH , ΔG , ΔS .
3. При проведении кинетики сорбции установлено, что происходит достаточно быстрое образование активных адсорбционных комплексов. Оценены константы скоростей кинетики сорбции и рассчитаны основные характеристики образования адсорбционных комплексов $E_{\text{акт}}$ и $\Delta S^\#$. Установлено, что за 10 – 20 секунд основная часть ($93 \pm 3\%$) антигистаминных препаратов поглощается сорбентом.
4. Установлено, что в образовании адсорбционных комплексов принимают участие кластеры сорбента, представляющие собой природный циклический ионофор. Антигистаминные препараты участвуют в формировании комплексов за счет взаимодействия протонированного экзациклического или гетероциклического азота аминогруппы. Адсорбционные комплексы могут формировать на поверхности сорбента ионные пары с кислотными красителями, среди которых наилучшим оказался крезоловый красный. Ионные пары на поверхности сорбента разрушаются в щелочной среде. Количество высвободившегося крезолового красного пропорционально количеству антигистаминных препаратов в изучаемой системе.
5. Разработаны методики определения содержания антигистаминных препаратов в готовых лекарственных формах и биологических материалах, которые обладают удовлетворительными характеристиками по чувствительности и воспроизводимости. Градуировочный график линеен в диапазоне концентраций от 0,05 до 10 мг/дм³ (C_n 0,02 мг/дм³).

Список публикаций автора по теме диссертации:

1. Рассказова Ю.И. Методика определения блокаторов Н-рецепторов и антигистаминных препаратов в готовых лекарственных формах и биологических жидкостях [Текст] / Ю.И. Рассказова // Вестник МГОУ. Серия «Естественные науки». Выпуск «Химия и химическая экология» М.: Изд-во МГОУ. № 2 (24). – 2006. — С. 50 – 52.
2. Рассказова Ю.И. Изучение адсорбции лекарственных препаратов на природных силикатах [Текст] / Ю.И. Рассказова // Вестник МГОУ. Серия «Естественные науки». Выпуск «Химия и химическая экология» М.: Изд-во МГОУ. № 2 (24). – 2006. — С. 65 – 68.
3. Рассказова Ю.И. Изучение кинетики сорбции антигистаминных препаратов на сорбенте СВ-1-М [Текст] / Ю.И. Рассказова, Т.В. Алыкова // Эколого-биологические проблемы бассейна Каспийского моря: материалы IX Международной конференции.. 10 – 11 октября 2006 года / отв.. ред. В.Н. Пилипенко. – Астрахань: Издательский дом «Астраханский университет», 2006. – С. 54 – 58.
4. Рассказова Ю.И. Изучение адсорбции азотсодержащих антигистаминных препаратов и блокаторов Н-рецепторов на силикагелях и алюмосиликатах [Текст] / Ю.И. Рассказова, Н.М. Алыков // Фундаментальные и прикладные проблемы современной химии в исследованиях молодых ученых: материалы Международной науч. конф. Астрахань. – 2006. – С. 186 – 189.
5. Рассказова Ю.И. Новые методики определения блокаторов Н-рецепторов и антигистаминных препаратов [Текст] / Ю.И. Рассказова // Эколого-биологические проблемы бассейна Каспийского моря: материалы IX Международной конференции. 10 – 11 октября 2006 года / отв.. ред. В.Н. Пилипенко. – Астрахань: Издательский дом «Астраханский университет», 2006. – С. 58 – 60.
6. Рассказова Ю.И. Разработка сорбционно-фотометрической методики определения блокаторов Н-рецепторов в готовых лекарственных формах и биологических жидкостях [Текст] / Ю.И. Рассказова, Н.М. Алыков // Фундаментальные и прикладные проблемы современной химии в исследованиях молодых ученых: материалы Международной науч. конф. Астрахань. – 2006. – С.189 – 192.
7. Рассказова Ю.И. Изучение статической сорбции антигистаминных препаратов на сорбенте СВ-1-М [Текст] / Ю.И. Рассказова // Эколого-биологические проблемы бассейна Каспийского моря: материалы IX Международной конференции. 10 – 11 октября 2006 года / отв.. ред. В.Н. Пилипенко. – Астрахань: Издательский дом «Астраханский университет», 2006. – С. 50 – 54.